

(5)

Int. Cl. 2:

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

C 08 B 37/00

A 23 L 1/30

A 61 K 31/72

A 61 K 33/00

(11)

Offenlegungsschrift 27 59 032

(21)

Aktenzeichen:

P 27 59 032.5

(22)

Anmeldetag:

30. 12. 77

(23)

Offenlegungstag:

12. 7. 79

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

-

(54)

Bezeichnung:

Essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise
Polygalakturonsäuren, solche enthaltende Arzneimittel und
Nahrungsmittel sowie Verfahren zur Herstellung derselben

(71)

Anmelder:

Egyt Gyogyszervegyeszeti Gyar, Budapest

(74)

Vertreter:

Beszedes, S. G., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8060 Dachau

(72)

Erfinder:

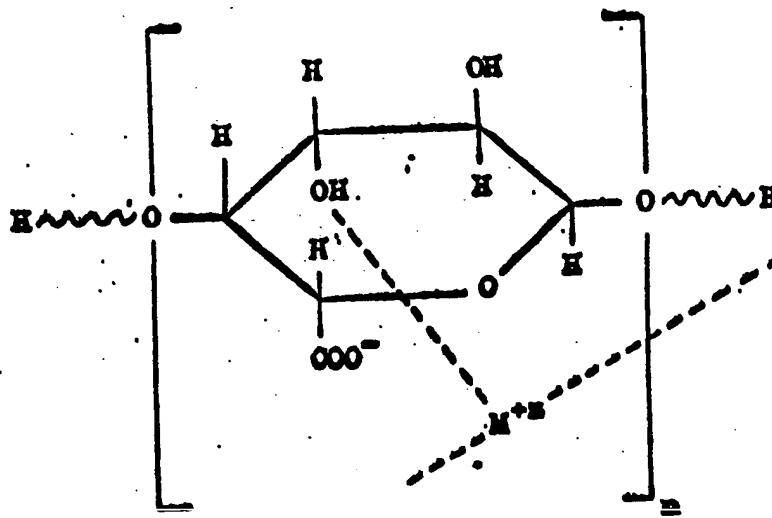
Lakatos, Bela, Dr.; Meisel geb. Agoston, Julia; Varju, Mihaly, Dr.;
Budapest**BEST AVAILABLE COPY**

- 42 -

Patentansprüche

1.)

Essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- be-
ziehungsweise Polygalakturonsäuren der allge-
meinen Formel



worin

n eine ganze Zahl von 10 bis 145 ist und

M^{+2} für mindestens zwei der Metallkationen
Eisen⁺², Kupfer⁺¹, Kupfer⁺²,

909828/0099

- 43 -

ORIGINAL INSPECTED

- 43 -

2

Magnesium⁺², Kalium⁺¹, Kobalt⁺²,
 Mangan⁺², Zink⁺², Chrom⁺³, Molybdän⁺⁵,
 Vanadium⁺⁴ und Nickel⁺² steht,

in welch letzterem z eine das Mittel der
 ganzzahligen Ladungen beziehungsweise Wertig-
 keiten der betreffenden Metallatome ihren An-
 teilen gemäß angebende Zahl ist.

- 2.) Metallionenkomplexe nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß n eine ganze Zahl von 10 bis 20
ist.
- 3.) Metallionenkomplexe nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß n eine ganze Zahl von 20 bis
145 ist.
- 4.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt
an 1 oder mehr Verbindungen nach Anspruch 1 bis
3 als Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffen und
gegebenenfalls anderen biologisch wirksamen Ver-
bindungen, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen
pharmazeutischen Konfektionierungsmitteln.
- 5.) Nahrungsmittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt
an 1 oder mehr Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3
als Zusatz beziehungsweise Zusätzen von essentiellen
Elementen.
- 6.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach
Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man
in an sich bekannter Weise eine Oligo- be-
ziehungsweise Polygalakturonsäure

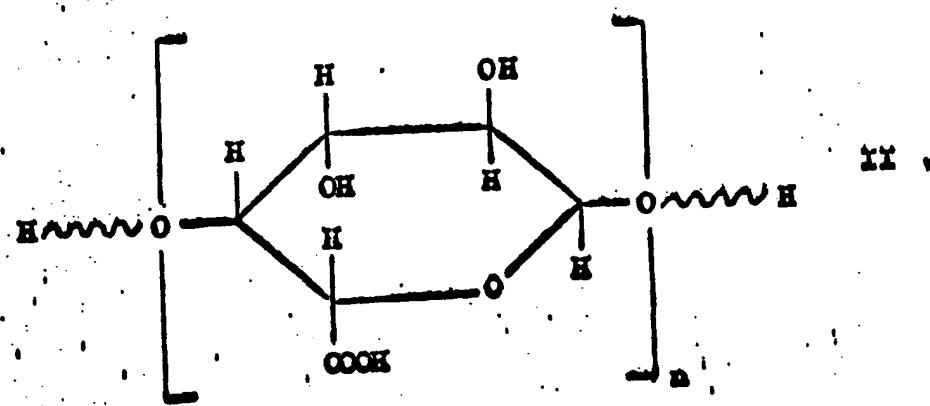
- 44 -

909828/0099

- 44 -

3

der allgemeinen Formel



worin n wie oben festgelegt ist, in der festen Phase oder in wässriger und/oder polarer organischer Lösung mit Salzen mit einem Gehalt an M^{+z} -Ionen und/oder mit Komplexen von M^{+z} -Ionen mit einer niedrigeren Stabilitätskonstante als die des herzustellenden Metallionenkomplexes

- 45 -

909828/0099

ORIGINAL INSPECTED

- 45 -

4

von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren und, im Falle daß M^{+z} Kaliumionen enthält, wahlweise auch mit Kaliumhydroxyd, wobei M^{+z} wie im Anspruch 1 festgelegt ist, oder mit einer oxydierten Form dieser Reaktionsteilnehmer umsetzt und im Falle der Einführung der Metallionen in einer höheren Oxydationsstufe als nach den Festlegungen von M^{+z} den erhaltenen Metallionenkomplex von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren reduziert.

909828/0099

2759032

DR. STEPHAN G. BESZÉDES
PATENTANWALT

-5-

8080 DACHAU BEI MÜNCHEN
POSTFACH 1166
AM HEIDEWEG 2

TELEPHON: DACHAU 4971
Postcheckkonto München (BLZ 700 100 00)
Konto-Nr. 1300 71
Bankgiro Nr. 808 370 bei der Kreis- und Stadt-
sparkasse Dachau-Hohenbrunn (BLZ 700 815 40)
(VIA Bayerische Landesbank
Girozentrale, München)

P 1 077

B e s c h r e i b u n g

zur Patentanmeldung

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA KÖZPONTI
KÉMIAI KUTATÓ INTÉZETE

Budapest, Ungarn

betreffend

Essentielle Metallionenkomplexe von Oligo-
beziehungsweise Polygalakturonsäuren, sol-
che enthaltende Arzneimittel und Nahrungs-
mittel sowie Verfahren zur Herstellung
derselben

Die Erfindung betrifft neue essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, solche enthaltende Arzneimittel, insbesondere solche mit einer Wirkung gegen

- 2 -

909828/0099

- 8 -

6

die Blutarmut beziehungsweise Anämie, gegen Diabetes, zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierensteinleiden beziehungsweise Nephrolithiasis, zur Förderung der Wundheilung und einer geriatrischen Wirkung, und Nahrungsmittel sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben.

Bekanntlich sind die "essentiellen Elemente", das heißt Calcium, Magnesium und Kalium sowie ferner Zink, Mangan, Kupfer, Kobalt, Chrom, Eisen, Molybdän, Vanadium und Nickel, zur normalen Funktion von lebenden Organismen unerlässlich. Die essentiellen Elemente sind die Bestandteile beziehungsweise Aktivatoren von zahlreichen Enzymsystemen und stehen in enger Beziehung zum Spiegel von bestimmten Vitaminen im Organismus und zur Funktion des Hormonsystems. Der Mangel an essentiellen Elementen hemmt beziehungsweise unterdrückt die Biosynthese von Proteinen, Enzymen, Hormonen und anderen biologisch aktiven Substanzen, welche zur Steuerung der normalen Funktionen des ganzen lebenden Organismus erforderlich sind, stark.

Es ist auch bekannt, daß der Gehalt von Nahrungsmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs an essentiellen Elementen eine stetig abnehmende Tendenz zeigt. Dies ist hauptsächlich der Tatsache, daß auf Grund der zunehmend intensiveren Pflanzenzüchtung die Konzentration der von Pflanzen absorbierbaren Makro- und Mikroelemente des Bodens allmählich abnimmt und die gegenwärtig in der Landwirtschaft allgemein angewandten Stickstoff, Phosphor, Kalium und gegebenenfalls Calcium (als Gips oder Kalk) enthaltenden Düngemittel die vom Boden entfernten essentiellen Elemente (ausgenommen Kalium und Calcium) nicht zu ersetzen vermögen, zuzuschreiben. Die anschließende Verarbeitung, Reinigung und Raffination von Nahrungsmitteln kann die schon von vornherein geringe Menge der essentiellen Elemente weiter vermindern, und zwar häufig unter die Grenze der analytischen Nachweisbarkeit. Daher müssen die aus Nahrungsmitteln nicht verfügbaren essentiellen Elemente aus anderen

- 3 -

909828/0099

- 4 -

Quellen in den Organismus eingeführt werden.

Bisher wurden die essentiellen Elemente den lebenden Organismen im ionogenen Zustand (als anorganische Salze oder manchmal als einfache organische Salze) verabreicht. Diese Verbindungen wurden peroral, insbesondere durch Einarbeiten der Metallsalze in Nahrungsmittel (J. Am. Dietetic Assoc. 59 [1971], 27), verabreicht. Die Verwendung von einfachen Metallsalzen stellt jedoch keine gute Absorption und biologische Verwertung der essentiellen Elemente sicher, da die Metallsalze im lebenden Organismus durch Wechselwirkung mit dem Chymus, den einzelnen Nahrungsmittelbestandteilen beziehungsweise ihren Verdauungsprodukten, schwer lösliche Verbindungen (wie Oxyde, Hydroxyde, Sulfide beziehungsweise Phytate) bilden. Die Metalle werden vom Organismus in Form von schwer löslichen Verbindungen ohne nennenswerte biologische Verwertung entfernt. Ein weiterer Nachteil besteht im unangenehmen Geschmack von einfachen Metallsalzen, welcher die Metallmenge, die in Nahrungsmittel eingearbeitet werden kann, stark begrenzt. Überdies können die Metallsalze die Zersetzung von in den Nahrungsmitteln vorhandenen leicht oxydierbaren Vitaminen katalysieren.

Eine ein wenig bessere Verwertung kann durch Verabreichung der essentiellen Elemente an den lebenden Organismus in Form von organischen Chelaten (beispielsweise Komplexen mit Äthylendiamintetraessigsäure [EDTA], Asparaginsäure, Glutaminsäure beziehungsweise Citronensäure) sichergestellt werden. Die Verwendbarkeit dieser Verbindungen ist jedoch sehr beschränkt, da ihre große thermodynamische Stabilität die Wirksamkeit der Metallverwertung vermindert und sie sogar wichtige andere Spurenelemente aus dem Organismus entfernen können. So kann beispielsweise die Einführung von Citraten in größeren Mengen zu Blutarmut beziehungsweise Anämie führen oder eine bereits bestehende Blutarmut beziehungsweise Anämie ver-

909828/0099

- 8 -

schlimmern, da Citronensäure mit Eisen einen stabilen Komplex bildet, wodurch das letztere aus dem Organismus entfernt wird, und Citrate auch die Absorption von Kupfer, einem Element von entscheidender Bedeutung bei der Behandlung von Blutarmut beziehungsweise Anämie, hindern. Die Überdosierung von Citraten beziehungsweise Asparaginaten kann auch zum Auftreten von Nierensteinen führen.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß die mit der Absorption und Verwertung von essentiellen Elementen verbundenen Probleme durch Einführen der Metalle in Form von geeigneten Biopolymer/Metallchelat-Komplexen in den lebenden Organismus beträchtlich vermindert werden können.

In der ungarischen Patentschrift 158 252 sind die Herstellung und biologischen Wirkungen von mit Huminsäure gebildeten Metallkomplexen beschrieben. Metallhumate werden vom lebenden Organismus leicht absorbiert, ihre Verwendung ist jedoch durch die Tatsache, daß Huminsäuren chemisch nicht definierte Substanzen von stark variierender Zusammensetzung und mit stark variierendem Metallbindungsvermögen sind und so aus Huminsäure Metallkomplexe von gleichmäßiger und reproduzierbarer Qualität nicht hergestellt werden können, sehr begrenzt. Folglich ergeben Metallhumate keine einheitlichen beziehungsweise gut definier-ten und vorauszusagenden biologischen Wirkungen und sie können auch unvorhergesehene und unerwünschte Nebenwirkungen im lebenden Organismus ausüben.

Von den speziell für die Verabreichung von Eisen geeigneten Biopolymer/Eisen-Systemen wurden im Schrifttum (veröffentlichte japanische Patentanmeldung 69 02 802, Yakugaku Zasshi 90 [1970], 120 bis 126 und 1 480 bis 1 487, japanische Patentschrift 13 090 [Chem. Abstr. 60, 5 287 f] und belgische Patentschriften 619 267 und 652 508) die Chondroitinsulfat/Eisen(II)/Eisen(III)-, Alginsäure/Eisen(II)/Eisen(III)-,

- 5 -

909828/0099

- 5 -
9

Pektin/Eisen(II)/Eisen(III)- und abgebauten Casein/Eisen(II)/Eisen(III)-Mischkomplexe beschrieben. Die Alginsäure/Eisen(II)/Eisen(III)-, Pektin/Eisen(II)/Eisen(III)- und abgebauten Casein/Eisen(II)/Eisen(III)-Mischkomplexe sind wie die Metallhumate von chemisch nicht gut definierter Zusammensetzung und stellen daher keine vorauszusagenden und reproduzierbaren biologischen Wirkungen sicher. Zwar ist der Chondroitinsulfat/Eisen(II)/Eisen(III)-Mischkomplex sowohl chemisch als auch biologisch gut definiert, er hat jedoch den Nachteil, daß die natürlichen Quellen des als Ausgangssubstanz benötigten Chondroitinsulfates sehr begrenzt sind und die Isolierung und Reinigung dieser Verbindung ein komplizierter und arbeitsaufwendiger Vorgang ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, chemisch und biologisch gut definierte Biopolymer/Metall-Komplexe, welche vorauszusagende und reproduzierbare biologische Wirkungen sicherstellen, bei ihrer Einführung in den lebenden Organismus das komplex gebundene essentielle Element rasch und quantitativ an die Oligo- und Polypeptide sowie Mucopolysaccharide des lebenden Organismus abgeben und durch einfache Verfahren aus leicht verfügbaren Ausgangssubstanzen hergestellt werden können, Arzneimittel und Nahrungsmittel mit einem Gehalt an ihnen sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben zu schaffen.

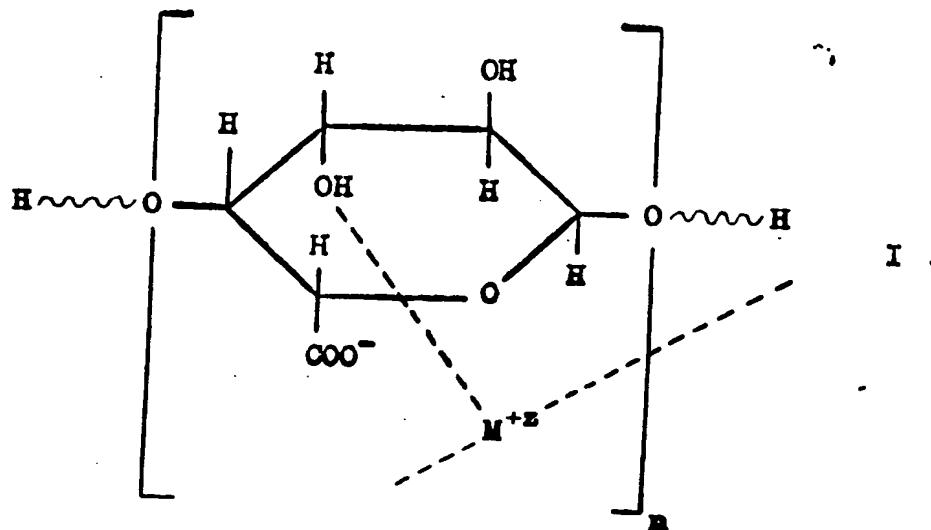
Das Obige wurde erfindungsgemäß erreicht.

Es wurde nämlich überraschenderweise festgestellt, daß die im folgenden festgelegten Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren den obigen Anforderungen voll genügen.

Gegenstand der Erfindung sind essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren

- 6 -
10

der allgemeinen Formel



worin

n eine ganze Zahl von 10 bis 145 ist und

M^{+z} für mindestens zwei der Metallkationen Eisen⁺², Kupfer⁺¹, Kupfer⁺², Magnesium⁺², Kalium⁺¹, Kobalt⁺², Mangan⁺², Zink⁺², Chrom⁺³, Molybdän⁺⁵, Vanadium⁺⁴ und Nickel⁺² steht,

in welch letzterem z eine das Mittel der ganzzahligen Ladungen beziehungsweise Wertigkeiten der betreffenden Metallatome ihren Anteilen gemäß angebende Zahl ist.

Die in diesem Text verwendete Bezeichnung "Metallion" umfaßt auch die aus Metall- und Sauerstoffatomen zusammengesetzten positiven Ionen, wie das $Mo(O)_2^{+}$ -Ion.

Ferner sind erfindungsgemäß Arzneimittel, welche

- 7 -

909828/0099

- 7 -

11

1 oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffe und gegebenenfalls andere biologisch wirksame Verbindungen, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen pharmazeutischen Konfektionierungsmitteln, enthalten, vorgesehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben nämlich wie bereits erwähnt sehr gute pharmakologische Eigenschaften, insbesondere Wirkungen gegen die Blutarmut beziehungsweise Anämie, gegen Diabetes, zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierensteinleiden beziehungsweise Nephrolithiasis, zur Förderung der Wundheilung und als Geriatrica.

Die pharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden durch Versuche nachgewiesen, von denen einige im folgenden wiedergegeben seien.

Adsorptionsversuche an Ratten

Es wurden männliche Albinoratten der Stammzucht OETI mit Körpergewichten von 200 bis 300 g als Versuchstiere verwendet. Diese Versuche wurden an Gruppen von je 10 Tieren durchgeführt.

In dieser Versuchsreihe erhielten die Tiere einen erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I mit M^{+z} - Eisen⁺², Kupfer⁺² und Kobalt⁺² (also M = Eisen, Kupfer und Kobalt und z = 2) und n = 20 bis 145 in einer einzigen peroralen Dosis entsprechend 0,5 mg Eisen/100 g Körpergewicht, 0,05 mg Kupfer/100 g Körpergewicht und 0,005 mg Kobalt/100 g Körpergewicht. Die Gruppe der Vergleichstiere erhielt dieselben

- 8 -

909828/0099

- 8 -
19

Dosen von Eisen, Kupfer und Kobalt in Form von Metallhumaten beziehungsweise einer anorganischen Sulfatmischung (Vergleichsmaterialien). Jeweils 2, 4 und 6 Stunden nach der Verabreichung der angegebenen Substanzen wurden den Tieren Blutproben entnommen und es wurde der Eisengehalt des Blutserums ermittelt. Die Ergebnisse sind in den beiliegenden Figuren 1 und 2 dargestellt. Figur 1 zeigt die bei mit einem Eisenmangel behafteten Ratten und Figur 2 die bei normalen Ratten erhaltenen Ergebnisse. Auf den Abszissen ist jeweils die Zeit in Stunden nach der Verabreichung und auf den Ordinaten jeweils der Blutserumeisengehalt in $\gamma/100 \text{ cm}^3$ aufgetragen.

Wie es aus der Figur 1 hervorgeht, war bei den mit einem Eisenmangel behafteten Tieren der Eisengehalt des 4 Stunden nach der Verabreichung des als Metall/Biopolymer-Komplex verwendeten oben angegebenen erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplexes einer Polygalakturonsäure der Formel I entnommenen Blutserums signifikant höher als der der mit Metallhumaten beziehungsweise anorganischen Metallsalzen (Vergleichsmaterialien) behandelten Tiere, zwischen welch letzteren im wesentlichen kein Unterschied im Eisengehalt des Blutserums besteht. Bei normalen Tieren wurden mit allen drei Mitteln im wesentlichen gleiche Blutserumeisengehalte erzielt.

**Versuche die subakute Toxizität an
Ratten betreffend**

Es wurden männliche und weibliche Albinoratten der Stammzucht OETI mit Körpergewichten von 200 bis 300 g 3 Monate lang mit dem bei den vorherigen Absorptionsversuchen angegebenen erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I und den

- 9 -

13

ebenfalls bei den vorherigen Adsorptionsversuchen angegebenen Vergleichsmaterialien (Metallhumate beziehungsweise anorganische Sulfatmischung) behandelt, der tägliche Eisen(II)-, Kupfer(II)- und Kobalt(II)-Verbrauch war jedoch etwa 5-mal so groß wie der bei den Absorptionsversuchen. Danach wurden die Tiere getötet und es wurde deren Milz entfernt und ihr Eisengehalt bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

- 10 -

909828/0099

- 10 -

Tabelle 1

Mittel	Zahl	Ratten Geschlecht	Eisengehalt in µg/g Milz
Erfindungsgemäßer Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I mit $M^{+2} = \text{Eisen}^{+2}$, Kupfer ⁺² und Kobalt ⁺² und n = 20 bis 145	20 20	männlich weiblich	1 600 ± 200 2 000 ± 500
Anorganische Sulfatfischung	20 20	männlich weiblich	600 ± 100 750 ± 100
Metallhumate	20 20	männlich weiblich	1 400 ± 200 2 020 ± 500

909828/0099

2759032

- 14 -

- A1 -

- 74 -

15

Makroskopische histologische Untersuchungen zeigten keine Anzeichen von pathologischen Symptomen, wie Hämatosiderosis. Der Eisengehalt der Milz, welche bei Nagetieren nicht nur die Depotstelle, sondern auch das hauptsächliche Erythrozyten bildende Organ ist, war nach der Behandlung mit dem erfundungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I bemerkenswert erhöht. Der Vergleich der Eisengehalte der Milz ergibt, daß diese nach der Behandlung mit dem erfundungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I erheblich höher als nach der Behandlung mit den Mitteln nach dem Stand der Technik beziehungsweise in einem einzigen Falle, nämlich beim Vergleich des erfundungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplexes einer Polygalakturonsäure der Formel I mit den Metallhumaten bei weiblichen Ratten etwa gleich hoch waren. Aber auch im letzteren Falle bringt der erfundungsgemäße Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I gegenüber den Metallhumaten den großen Vorteil mit sich, daß der erstere chemisch besser definiert ist als die letzteren und so mit dem ersteren besser reproduzierbare Ergebnisse als mit den letzteren erzielt werden können.

- 12 -

909828/0099

- 12 -

16

und der erstere bei akuten Krankheiten eine bessere Resorption zeigt als die letzteren (vergleiche auch Figur 1).

Klinische Versuche

A) Behandlung von Blutarmut beziehungsweise Anämie

Die Versuche wurden an an Blutarmut beziehungsweise Anämie leidenden weiblichen Freiwilligen durchgeführt. Es wurden den Patienten ein durch gemeinsame Fällung erhaltener erfindungsgemäßer Metallionenkomplex von Decagalakturonsäure der Formel I mit M^{+z} - Eisen⁺², Kupfer⁺², Kobalt⁺², Zink⁺², Mangan⁺², Chrom⁺³ und Molybdän⁺⁵ (also M = Eisen, Kupfer, Kobalt, Zink, Mangan, Chrom und Molybdän und $z = 2,012$ [nach der Mittelbildung gemäß der Formel

$$\frac{p \cdot 2 + q \cdot 3 + r \cdot 5}{p + q + r}$$
, worin p = Anteil der 2-wertigen Metallionen {40}, q = Anteil der 3-wertigen Metallionen {0,2} und r = Anteil der 5-wertigen Metallionen {0,1}, wobei die Mittelbildung in den weiter unten gebrachten anderen Fällen sinngemäß erfolgte] und n = 10 in einer 15 mg Eisen, 5 mg Kupfer, 1 mg Kobalt, 12 mg Zink, 7 mg Mangan, 0,2 mg Chrom und 0,1 mg Molybdän jeweils je 70 kg Körpergewicht entsprechenden Menge sowie 0,5 g Vitamin C und 15 mg Vitamin E jeweils je 70 kg Körpergewicht in 1-maligen täglichen Dosen nach der Hauptmahlzeit verabreicht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

- 13 -

Tabelle 2

Name	Frau G. H.-F.	Frau E. B.	Frau I. K.	Frau G. K.
Datum der Untersuchung	28. März 1974	6. Juni 1974	11. Februar 1975	17. Januar 1975
Erythrozytenzahl (in Millionen)	3,2	4,1	-	-
Hämoglobin (in g/100 cm ³)	9,2	11,8	8,0	12,5
Leukozytenzahl	5 000	4 600	6 800	4 800
Eisengehalt des Blutserums (in µg/100 cm ³)	40	120	64	110
Eisensättigungskapazität (in µg/100 cm ³)	400	300	300	280
Sättigungsindex (in µg/100 cm ³)	10	40	21	39

909828 / 0099

- 17 -

2759032

- 24 -

- 14 -

18

Die Daten der obigen Tabelle 2 zeigen, daß das Blutbild der Patienten nach der Behandlung signifikant besser war.

B) Behandlung von Diabetes

Auch diese Versuche wurden an Freiwilligen durchgeführt. Es wurde den Patienten ein durch gemeinsame Fällung erhalten Metallionenkomplex von Decagalakturonsäure der Formel I mit M^{+z} = Mangan⁺², Kupfer⁺², Magnesium⁺², Zink⁺² und Chrom⁺³ (also M = Mangan, Kupfer, Magnesium, Zink und Chrom und $z = 2,041$ und $n = 10$ in einer 15 mg Magnesium, 2 mg Chrom, 12 mg Mangan, 5 mg Kupfer und 15 mg Zink jeweils je 70 kg Körpergewicht entsprechenden Menge 3 Monate lang täglich verabreicht. Der Blutzuckerspiegel der Patienten im nüchternen Zustand wurde vor und nach der Behandlung gemessen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellt.

- 15 -

909828/0099

- 15 -

- 15 -
Tabelle 3

Name	Blutzuckerspiegel in mg/100 cm ³		Nach der Behandlung
	Vor der Behandlung		
Herr S. M.	240		92
Herr Gy. M.	280		110
Herr L. K.	180		70
Frau I. K.	270		80
Herr Z. A.	220		60
Herr I. S.	350		120

- 16 -

909828/0099

- 16 -

20

Die Daten der obigen Tabelle 3 zeigen, daß der Blutzuckerspiegel der Patienten auf die Behandlung hin normal wurde.

C) Behandlung von Magnesiummangel

Auch diese Versuche wurden an Freiwilligen durchgeführt. Es wurde den Patienten ein Magnesium/Kalium-decagalakturonat der Formel I mit M^{+z} = Magnesium⁺² und Kalium⁺¹ (also M = Magnesium und Kalium und z = 1,667) und n = 10 in einer 40 mg Magnesium und 20 mg Kalium jeweils je 70 kg Körpergewicht entsprechenden Menge 3 Wochen lang täglich verabreicht. Der Magnesiumgehalt des Blutserums wurde vor und nach der Behandlung ermittelt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt.

- 17 -

909828/0099

- 17 -

Tabelle 4

Name	Magnesiumgehalt des Blutserums 1a mg/100 cm ³		Nach der Behandlung
	Vor der Behandlung		
Frau Gy. N.	1,3		2,7
Frau Gy. T.	2,2		4,1
Herr Gy. M.	1,6		3,2
Frau L. J.	1,7		4,0
Frau I. L.	0,86		3,9
Herr P. N.	1,99		4,2
Herr M. T.	1,8		3,0
Herr B. Sz.	1,7		2,9
Frau R. J.	2,7		3,7

- 18 -

909828/0099

- 78 -

92

Die Daten der obigen Tabelle 4 zeigen, daß der Magnesiumgehalt des Blutserums nach der Behandlung beträchtlich höher war.

Es wurde festgestellt, daß die biologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, bei welchen nach den obigen Festlegungen mehrere verschiedene essentielle Metallionen in Komplexbindung in ein und demselben Molekül vorliegen ("Polymetallkomplexe" beziehungsweise "Produkte von gemeinsamen Fällungen"), günstiger sind als die der physikalischen Mischungen von Metallionenkomplexen von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, von welchen jeder nur 1 Art von essentiellen Metallionen aufweist ("Mönometallkomplexe"). Diese Polymetallkomplexe beziehungsweise Produkte von gemeinsamen Fällungen können besonders gut beispielsweise bei der Behandlung von Blutarmut beziehungsweise Anämie angewandt werden, da in diesem Falle der für die Behandlung erforderliche vollständige Satz von essentiellen Elementen (Eisen, Kupfer, Kobalt, Mangan, Zink und Molybdän) mit einer einzigen Verbindung beziehungsweise einem einzigen Präparat in den Organismus eingeführt werden kann. Die Produkte von gemeinsamen Fällungen können aber mit großem Vorteil beispielsweise auch bei der Behandlung von Diabetes, zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierensteinleiden beziehungsweise Nephrolithiasis, zur Förderung der Wundheilung und auch als Geriatrica angewandt werden.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln sind diejenigen

- 19 -

909828/0099

- 19 -
23

erfindungsgemäßen Komplexe der Formel I, bei welchen n eine ganze Zahl von 10 bis 20 ist, bevorzugt. Die essentiellen Metallionenkomplexe von Decagalakturonsäure (n = 10) erwiesen sich als für diesen Zweck besonders vorteilhaft.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich vor allem zur peroralen Verabreichung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zusammen mit üblichen pharmazeutischen Konfektionierungsmitteln in Form von Arzneimittelpräparaten vorliegen. Die Konfektionierungsmittel der erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate können beispielsweise Verdünnungsmittel, Träger, das Zerfallen fördernde Hilfsmittel und sonstige Hilfsstoffe sein. Die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate zur peroralen Verabreichung können beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen beziehungsweise Suspensionen vorliegen und durch herkömmliche Verfahrensweisen hergestellt werden. Die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln gegebenenfalls vorhandenen anderen biologisch wirksamen Verbindungen können beispielsweise Vitamine sein. Wie bereits erwähnt können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch mehr als 1 Metallionenkomplex von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I enthalten. Auf Grund ihrer günstigen physikalischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I auch unmittelbar ohne irgend ein Hilfsmittel tablettiert werden.

Weiterhin sind erfindungsgemäß Nahrungsmittel, welche 1 oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen als Zusatz beziehungsweise Zusätze von essentiellen Elementen enthalten, vorgesehen.

In Nahrungsmitteln zur Erhöhung des essentiellen Metallgehaltes derselben sind die erfindungsgemäßen essentiellen

- 20 -

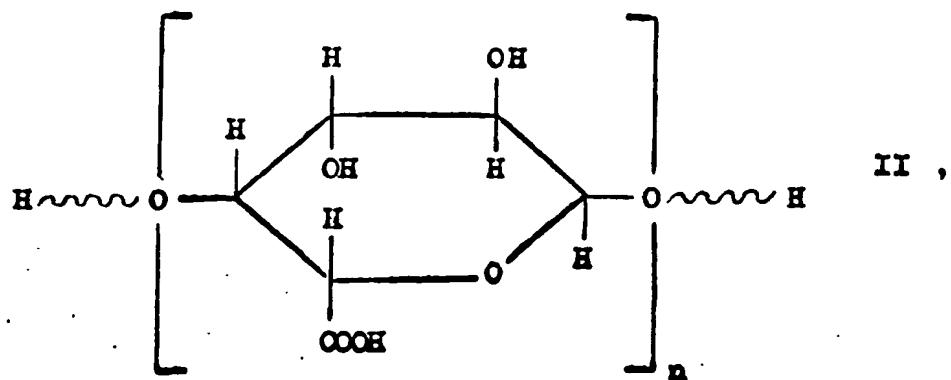
909828/0099

- 20 -
24

Metallionenkomplexe von Polygalakturonsäuren der Formel I, bei welchen n eine ganze Zahl von 20 bis 145 ist, bevorzugt. Als Beispiele für Nahrungsmittel, in welchen diese Komplexe vorliegen können, seien Schokoladen, Wurstwaren, Milchprodukte, Backwaren, Konditoreiwaren, Säfte, Sirupe und Fruchtprodukte genannt; die Komplexe können in die Nahrungsmittel durch Einarbeiten in sie beziehungsweise in Bestandteile derselben nach bekannten Verfahrensweisen eingeführt werden.

Es sei bemerkt, daß die Bezeichnungen "Arzneimittel" und "Nahrungsmittel" in dieser Beschreibung in ihrem weitesten Sinne gebraucht werden; sie umfassen beispielsweise auch Säuglings- und Kindernahrung sowie diätetische Produkte.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß in an sich bekannter Weise eine Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäure der allgemeinen Formel



- 21 -

909828/0099

- 24 -

25

worin n wie oben festgelegt ist, in der festen Phase oder in wässriger und/oder polarer organischer Lösung mit Salzen mit einem Gehalt an M^{+z} -Ionen und/oder mit Komplexen von M^{+z} -Ionen mit einer niedrigeren Stabilitätskonstante als die des herzustellenden Metallionenkomplexes von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, wie Acetatkomplexen, und, im Falle daß M^{+z} Kaliumionen enthält, wahlweise auch mit Kaliumhydroxyd, wobei M^{+z} wie oben festgelegt ist, oder mit einer oxydierten Form dieser Reaktionsteilnehmer umgesetzt wird und im Falle der Einführung der Metallionen in einer höheren Oxydationsstufe als nach den Festlegungen von M^{+z} der erhaltene Metallionenkomplex von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren reduziert wird.

Im erfundungsgemäßen Verfahren sind die Art und die Konzentrationsverhältnisse der als Ausgangsstoffe verwendeten Metallsalze und/oder Metallkomplexe passend zu wählen. Durch passende Wahl der Verhältnisse der Metallsalz- beziehungsweise Metallkomplexausgangsstoffe können die Verhältnisse der einzelnen Arten von Metallionen in diesen Polymetallkomplexen beziehungsweise Produkten von gemeinsamen Fällungen in einem weiten Bereich variiert werden.

Wie bereits erwähnt wurde, können die erfundungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I auch durch Reaktionen in der festen Phase hergestellt werden. Eine derartige Reaktion tritt ein, wenn eine homogene Mischung der Ausgangssubstanzen, das heißt einer Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäure der Formel II

- 22 -

909828/0099

- 22 -

26

und von Metallsalzen und/oder -komplexen mit M^{+z} -Ionen, tablettiert wird. Unter dem beim Tablettieren angewandten hohen Druck geht die Reaktion auch in der festen Phase unter Bildung der gewünschten Metallionenkomplexe vor sich.

Es ist auch zu bemerken, daß auch Metallsalze und/oder Metallkomplexe, welche die essentiellen Metalle in höheren Oxydationsstufen als die oben angegebenen enthalten, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I verwendet werden können. In solchen Fällen werden die erhaltenen höher oxydierten Zwischenprodukte wie bereits erwähnt durch an sich bekannte Verfahren zur Ersielung der herzustellenden Endprodukte reduziert.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden nicht als Beschränkung aufzufassenden Beispiele näher erläutert. Am Ende des Beispiels 1 ist auch eine Verfahrensweise zur Herstellung von als Ausgangssubstanzen verwendeten Oligo- und Polygalakturonsäuren gebracht. Dabei handelt es sich um eine chemische Hydrolyse, es kann jedoch auch eine enzymatische Hydrolyse durchgeführt werden.

Die Stellungen der in den Ultrarotabsorptionsspektren der nach den Beispielen 1 bis 12 hergestellten Metall-decagalakturonate erscheinenden charakteristischen Carboxylatbanden sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengestellt.

- 23 -

909828/0099.

199

- 23 -
Tabelle 5

Metallion	Stellung der Carboxylatbände in cm ⁻¹	
	asymmetrisch	symmetrisch
Chrom ⁺³	1 630	1 413
Vanadyl ⁺²	1 635	1 405
Molybdänyl ⁺¹	1 634	1 404
Magnesium ⁺²	1 632	1 431
Kobalt ⁺²	1 626	1 419
Zink ⁺²	1 625	1 419
Eisen ⁺²	1 623	1 416
Nickel ⁺²	1 622	1 416
Mangan ⁺²	1 619	1 419
Calcium ⁺²	1 613	1 424
Kupfer ⁺²	1 599	1 415
Kalium ⁺¹	1 611	1 414

909828/0099

Beispiel 1**Herstellung von Kupfer(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung**

Es wurde 1 l einer 0,1 m Lösung von Kupfer(II)-sulfat in destilliertem Wasser zu 10 l einer 0,25%-igen Lösung von Decagalakturonsäure in destilliertem Wasser (pH-Wert = 3,5) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein grünes Gel aus. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht stehengelassen, worauf die freigesetzte Schwefelsäure mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert wurde. Diese Mischung wurde noch 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, worauf die überstehende Flüssigkeit abdekantiert und der gelähnliche Rückstand abzentrifugiert wurde. Die erhaltene Substanz wurde in etwa 2 l destilliertem Wasser suspendiert und erneut zentrifugiert. Dieser Wascharbeitsgang wurde zur Entfernung der Spuren von Kupfer(II)-sulfat 3- beziehungsweise 4-mal wiederholt. So wurden 391 g eines Geles mit einem Gehalt an 4,7 Gew.-% Trockensubstanz erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 22,3 g Kupfer(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse: Cu = 14,4%, C = 32,9%, H = 3,0%, O = 49,7%, K = 1,0%.

Die als Ausgangsstoff verwendete Decagalakturonsäure ist wie folgt hergestellt worden:

a) Herstellung von Polygalakturonsäure aus Pektin

Es wurden 50 g Pektinpulver (aus Äpfeln, Zitronen,

Zuckerrüben beziehungsweise Sonnenblumen) in einer Reibschale beziehungsweise einem Mörser mit 1 000 cm³ Wasser homogenisiert. Die Suspension wurde über Nacht stehengelassen, worauf 4 000 cm³ destilliertes Wasser zugesetzt wurden. Das erhaltene homogene Sol wurde mit einer 0,1 n Alkali-hydroxydlösung alkalisch (auf einen pH-Wert von 10) gemacht, worauf zur Mischung 5 g Natriumchlorid beziehungsweise Aluminiumchlorid zum Katalysieren der Zersetzung zugegeben wurden. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur (23°C) stehengelassen; während dieses Zeitraumes wurde das verbrauchte Alkali fortlaufend ergänzt. Nach 2 Stunden langem Stehen wurde die Mischung mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 0,5 angesäuert und die erhaltene partiell vereesterte Polygalakturonsäure mit Alkohol gefällt. Das erhaltene Produkt wurde mit destilliertem Wasser homogenisiert, der pH-Wert der Mischung wurde mit einer wässrigen 0,1 n Natriumhydroxydlösung auf 4,5 ± 0,5 eingestellt und die Mischung wurde über Nacht stehengelassen. Die obigen Hydrolyse- und Fällungastufen wurden 2-mal wiederholt. Die als Produkt erhaltene Polygalakturonsäure mit hohem Molekulargewicht wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 21 bis 25 g Polygalakturonsäure erhalten. Der Polymerisationsgrad des erhaltenen Produktes betrug 20 bis 145 je nach der Art des Ausgangspektines.

Analyse:

C = 40,4%, H = 5,3%, O = 54%, - OCH₃ = 0,1%,
 - COOH = 4,8 Milliequivalente/g, Asche = 0,47%.

b) Herstellung von Decagalakturonsäure aus Polygalakturonsäure

Es wurden 25 g der wie vorstehend beschrieben hergestellten Polygalakturonsäure mit 800 bis 900 cm³ einer wäßrigen 0,1 n Natriumhydroxydlösung vermischt und die Mischung mit einem pH-Wert von 4,5 wurde zur Erreichung des vollständigen Lösens über Nacht stehengelassen. Das erhaltene homogene Sol wurde mit etwa 150 cm³ einer wäßrigen 0,1 n Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und die Mischung wurde 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, das Produkt wurde mit Alkohol gefällt und die gefällte gereinigte Substanz wurde bei 60°C getrocknet. So wurden 18 bis 20 g eines hauptsächlich aus Decagalakturonsäure bestehenden Produktes, welches höchstens 1% höhere beziehungsweise niedrigere Polymere enthielt, erhalten. Das Produkt zersetzte sich bei etwa 150°C; es löste sich leicht in wäßrigen Säuren (pH-Wert = 0 bis 3).

Charakteristische Banden des Ultrarot-Absorptionspektrums waren wie folgt:

3 440 cm⁻¹ (- OH in H-Brückenbindung),
 2 936 cm⁻¹ (aliphatisches C - H),
 2 600 cm⁻¹ (dimeres - COOH),
 1 745 cm⁻¹ (aliphatisches - COOH),
 1 400 cm⁻¹ (C - H - Deformation),
 1 330 cm⁻¹ (C - O - H - Deformation),
 1 216 cm⁻¹ (COH -, OCH - und CCH - Deformation);
 1 140 cm⁻¹ (CO, C - C, C - H),
 1 096 cm⁻¹, 1 070 cm⁻¹ und 1 050 cm⁻¹ (COH - Deformation),
 1 020 cm⁻¹, 950 cm⁻¹, 880 cm⁻¹ und 830 cm⁻¹
 (Pyranring, Skeletteschwingung) und
 630 cm⁻¹ (- OH - Deformation).

31
- 27 -

Analyse:

Für $C_{60}H_{82}O_{61}$

berechnet: C = 40,5%, H = 4,6%, O = 54,9%

gefunden: C = 40,1%, H = 4,1%, O = 55,8%

Beispiel 2Herstellung von Kobalt(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurden 2 l einer wässrigen 0,1 n Kobalt(II)-sulfatlösung zu 8 l einer 0,3%-igen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure in destilliertem Wasser (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein rosafarbenes Gel aus. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht stehengelassen und die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert. Nach 3 Tage langem Stehen wurde das Gel durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Kobalt(II)-sulfat mit Wasser gewaschen. So wurden 1 700 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 1,5 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 25,5 g Kobalt(II)/Kalium(I)-deca-galakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Co = 14,1%, C = 32,3%, H = 3,9%, O = 49,7%, K = 0,3%.

- 28 -

909828/0099

Beispiel 3

Herstellung von Eisen(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurden 2 l einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung zu 8 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Zur Verminderung der gegebenenfalls vorliegenden Eisen⁺³-Ionen sind der Eisen(II)-sulfatlösung vor deren Einführen in die Mischung 2 g L-Ascorbinsäure oder eine geringe Menge Eisenpulver zugesetzt worden. Es schied sich ein grünlichweißes Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Eisen(II)-sulfat mit einer verdünnten wäßrigen L-Ascorbinsäurelösung gewaschen. So wurden 579 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 3,9 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 22,6 g Eisen(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Fe = 13,2%, C = 35,3%, H = 4,3%, O = 47,2%, K = 0,6%.

Beispiel 4

Herstellung von Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-
-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurde eine homogene Mischung aus 1 l einer wäßrigen

909828/0099

0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung, 100 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung und 30 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung zu 10 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltenen Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Zur Verminderung der gegebenenfalls vorliegenden Eisen⁺³-Ionen ist der Lösung der genannten Sulfate vor deren Einführen in die Mischung L-Ascorbinsäure zugesetzt worden. Nach 1 Minute wurde zur obigen Mischung eine Mischung aus 1 l einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung (ist vorher mit L-Ascorbinsäure reduziert worden) und 100 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung zugegeben. Es schied sich ein dunkler gräulichgrüner Niederschlag aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, mit Wasser bis zur Erreichung des Freiseins von Salzen gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 30 g des gewünschten Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-decagalakturonates als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

Analyse:

Fe = 4,5%, Cu = 4,35%, Co = 0,06%, C = 39,0%, H = 5,95%, O = 46,5%.

Die Zusammensetzung des Produktes konnte durch Ändern der Verhältnisse der Fällmittel abgewandelt werden.

Beispiel 5

Herstellung von Zink(II)/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurden 2 l einer wäßrigen 0,1 m Zink(II)-sulfatlösung

909828/0099

- 30 -

zu 8 l einer wäßrigen 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturon-säure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein weißes flaumiges beziehungsweise flockiges Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Gel durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Zink(II)-sulfat mit Wasser gewaschen. So wurden 700 g eines Geles mit einem Trocken-substanzgehalt von 2,6 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 18,2 g Zink(II)/Kalium(I)-deca-galakturonat erhalten wurden.

Beispiel 6

Herstellung von Mangan(II)/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurden 2 l einer wäßrigen 0,1 m Mangan(II)-acetat-lösung zu 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturon-säure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein braunes Gel aus. Die freigesetzte Essigsäure wurde mit einer wäßrigen Kalium-hydroxydlösung neutralisiert und die Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Mangan(II)-acetat mit Wasser gewaschen. So wurden 1 105 g

eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,2 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 24,3 g Mangan(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Mn = 12,7%, C = 34,1%, H = 4,7%, O = 48,5%, K = 0,9%.

Beispiel 7

Herstellung von Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurden 400 cm³ einer wässrigen n Magnesiumsulfatlösung zu 7 l einer 0,3%-igen wässrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein weißes Gel aus. Die Mischung wurde 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehengelassen, worauf sie mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung alkalisch gemacht und noch 3 Tage auf Raumtemperatur gehalten wurde. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und 3-mal mit 10%-igem wässrigem Äthanol gewaschen. So wurden 870 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,5 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 21,7 g Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten wurden.

Analyse:

Mg = 5,5%, K = 2,8%, C = 34,9%, H = 4,7%, O = 49,9%..

Beispiel 8

Herstellung von Nickel(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurde 1 l einer wäßrigen 0,2 m Nickel(II)-chloridlösung zu 6 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter langsamem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein helles grünlichbraunes Gel aus. Die Mischung wurde 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehengelassen und die freigesetzte Salzsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert. Die Mischung wurde 1 Woche lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das ausgeschiedene Gel wurde durch Zentrifugieren entfernt und zur Entfernung der Spuren von Nickel(II)-chlorid gewaschen. So wurden 700 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,6 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 17,5 g Nickel(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Ni = 14,0%, C = 35,0%, H = 3,1%, O = 47%, K = 0,4%.

Beispiel 9

Herstellung von Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurde 1 l einer wäßrigen 0,06 m Chrom(III)-sulfatlösung zu 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein violettes Gel aus. Die Mischung

909828/0099

- 33 -

ORIGINAL INSPECTED

wurde über Nacht stehengelassen, worauf die freigesetzte Schwefelsäure mit einer Natriumhydroxydlösung neutralisiert wurde. So wurden 1 860 g eines Geles mit einem Trocken-Substanzgehalt von 1 Gew.-% erhalten. Beim Erhitzen auf 80°C verlor das Gel Wasser und ging in eine grünliche Substanz über.

Das durch die obige Verfahrensweise erhaltene Gel war ein Außenräprenaquokomplex.

Der Innensphärenkomplex konnte wie folgt erhalten werden:

Es wurde 1 l einer wäßrigen 0,033 m Kaliumbichromatlösung mit verdünnter Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und zu 10 l einer 0,25%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 5 Minuten lang kräftig gerührt beziehungsweise geschüttelt und danach auf 60°C erhitzt, worauf zur Mischung unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln 100 cm³ einer auf 60°C vorerhitzten wäßrigen m Hydrazinsulfatlösung zugegeben wurden. Die Mischung wurde zunächst orange, dann gelblichbraun, später bräunlichgrün und schließlich schied sich ein grünes Gel unter Stickstoffentwicklung aus. Die Mischung wurde über Nacht stehengelassen, worauf die

freigesetzte Schwefelsäure mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert wurde. Die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Hydrazinsulfat 4-mal mit Wasser gewaschen. Das Gel wurde bei 105°C getrocknet, wodurch 23 g Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Beispiel 10

Herstellung von Molybdänyl/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurden 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiele 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) zum Sieden erhitzt und zur heißen Lösung 200 cm³ einer heißen wäßrigen m Kaliummolybdatlösung (pH-Wert = 7) zugegeben. Die erhaltene heiße homogene Mischung (pH-Wert = 5) wurde kräftig gerührt beziehungsweise geschüttelt und es wurde ein großer Überschuß (200 cm³) einer wäßrigen m Hydrazindichloridlösung zugesetzt. Es bildete sich eine dunkelblaue Lösung, aus welcher sich ein dunkelblauer Niederschlag ausschied. Der Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, 1-mal mit Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 30 g Molybdänyl-decagalakturonat erhalten.

Auf Grund von Elektronenspinresonanzuntersuchungen (ESR-Untersuchungen) enthielt das Produkt Molybdän im 5-wertigen Zustand als Molybdänyl(I)-ionen.

Analyse:

Mo = 32,2%, C = 22,5%, H = 2,96%, O = 42,2%, K = 0,6%.

Vanadyl/Kalium(I)-decagalakturonat konnte durch eine analoge Umsetzung hergestellt werden. Die Ultrarotspektrenangaben auch dieser letzteren Verbindung sind in der weiter oben gebrachten Tabelle 5 zusammengestellt.

Beispiel 11

Herstellung von Chrom(III)/Mangan(II)/Zink(II)/Kupfer(II)/Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurde eine homogene Mischung aus 1 l einer wäßrigen 0,1 m Mangan(II)-sulfatlösung, 300 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Zink(II)-sulfatlösung, 60 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung, 10 cm³ einer wäßrigen 0,06 m Chrom(III)-sulfatlösung, 100 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Magnesium-sulfatlösung und 10 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kaliumchlorid-lösung zu 10 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturon-säure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Nach 1 Minute langem Rühren beziehungsweise Schütteln wurde der pH-Wert der Mischung mit einer wäßrigen 0,1 n Kaliumhydroxydlösung auf 4,5 eingestellt. Die einen grünlichbraunen Niederschlag enthaltende Mischung wurde 3 Tage stehengelassen, worauf das Gel durch

- 36 -

909828/0099

ORIGINAL INSPECTED

Zentrifugieren abgetrennt, gewaschen und bei 60°C getrocknet wurde. So wurden 25 g Chrom(III)/Mangan(II)/Zink(II)/Kupfer(II)/Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

Analyse:

Mg = 3%, K = 1%, Cr = 0,09%, Mn = 2,6%, Zn = 2,2%, Cu = 0,7%.

Beispiel 12

Herstellung von Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Zink(II)/Mangan(II)/Magnesium(II)/Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurde eine homogene Mischung aus 500 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung, 50 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung, 15 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung, 500 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Mangan(II)-sulfatlösung, 150 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Zink(II)-sulfatlösung, 5 cm³ einer wäßrigen 0,06 m Chrom(III)-sulfatlösung, 50 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Magnesium-sulfatlösung und 10 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kaliumchloridlösung zu 10 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure unter Röhren beziehungsweise Schütteln zugegeben und der pH-Wert der Mischung wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxyd-lösung auf 4,5 eingestellt. Der ausgeschiedene schwarze Niederschlag wurde durch Zentrifugieren entfernt, gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 26 g Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Zink(II)/Mangan(II)/Magnesium(II)/Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

- 27 -

Analyse:

$Mg = 1\%$, $K = 0,1\%$, $Cr = 0,05\%$, $Mn = 1\%$, $Zn = 1,3\%$,
 $Ca = 0,8\%$, $Fe = 2\%$, $Co = 0,03\%$.

Beispiel 13**Herstellung von Eisen(II)/Kalium(I)-polygalakturonat**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 cm^3 destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit etwa 600 bis 700 cm^3 einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 5,5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens über Nacht stehengelassen. Das erhaltene homogene Sol wurde unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln mit 10 l einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung vermischt. Es schied sich ein grünlichweißes Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Eisen(II)-sulfat 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurde bei 60°C getrocknet. So wurden 275 g Eisen(II)/Kalium(I)-polygalakturonat erhalten.

Analyse:

$Fe = 7,7\%$, $C = 31,0\%$, $H = 3,9\%$, $K = 6,9\%$, $O = 50,4\%$.

- 38 -

909828/0099

Beispiel 14**Herstellung von Kupfer(II)/Kalium(I)-polygalakturonat**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 l destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit etwa 500 cm³ einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens über Nacht stehengelassen. Zum erhaltenen homogenen Sol wurden 10 l einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung zugegeben, worauf sich ein grünes Gel ausschied. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Kupfer(II)-sulfat 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 286 g Kupfer(II)/Kalium(I)-polygalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Cu = 11,4%, K = 3,9%, O = 32,9%, H = 5,0%, O = 47%.

Beispiel 15**Herstellung von Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 l destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit 800 cm³ einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 6,5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens

über Nacht stehengelassen. Zum erhaltenen homogenen Sol wurden unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln 10 l einer wäßrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung zugegeben. Es schied sich ein rosafarbenes Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Kobalt(II)-sulfat 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 280 g Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

$\text{Co} = 9,0\%$, $\text{K} = 5,5\%$, $\text{O} = 31,6\%$, $\text{H} = 5,6\%$, $\text{O} = 48\%$.

Beispiel 16

Herstellung von Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonäure (mit $n = 140$) in 20 l destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit etwa 500 cm^3 einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 4,5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens über Nacht stehengelassen. Zum erhaltenen homogenen Sol wurden unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln 10 l einer wäßrigen Lösung von Metallsalzen, die hinsichtlich Eisen(II)-sulfat 0,1 molar, hinsichtlich Kupfer(II)-sulfat 0,01 molar und hinsichtlich Kobalt(II)-sulfat 0,001 molar war, zugegeben. Es schied sich ein dunkles grünlichgraues Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde

44
- 40 -

3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 247 g Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

Analyse:

Fe = 5,2%, Cu = 4,1%, Co = 0,05%, O = 39,1%, H = 5,9%,
O = 45%.

Beispiel 17

Herstellung von Tabletten

Es wurde eine Mischung aus 400 mg wie im Beispiel 7 beschrieben hergestelltem Magnesium(II)/Kalium(I)-deca-galakturonat und 100 mg wie im Beispiel 4 beschrieben hergestelltem Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-decagalakturonat zu einem feinen Pulver vermahlen und das erhaltene Pulver wurde zu Tabletten mit Gewichten von je 0,5 g geprägt. Zur Behandlung der Blutarmut beziehungsweise Anämie wurden den Patienten täglich 1 bis 3 Tabletten verabreicht.

Beispiel 18

Herstellung von Tabletten

Es wurden 1 000 mg feingemahlene Decagalakturonsäure, 695 mg feingemahlenes Eisen(II)-sulfatheptahydrat, 62,42 mg feingemahlenes Kupfer(II)-sulfatpentahydrat und 7,025 mg feingemahlenes Kobalt(II)-sulfatheptahydrat miteinander innig vermischt. Zur Mischung wurden 235,5 mg Pektin als

- 41 -

909828/0099

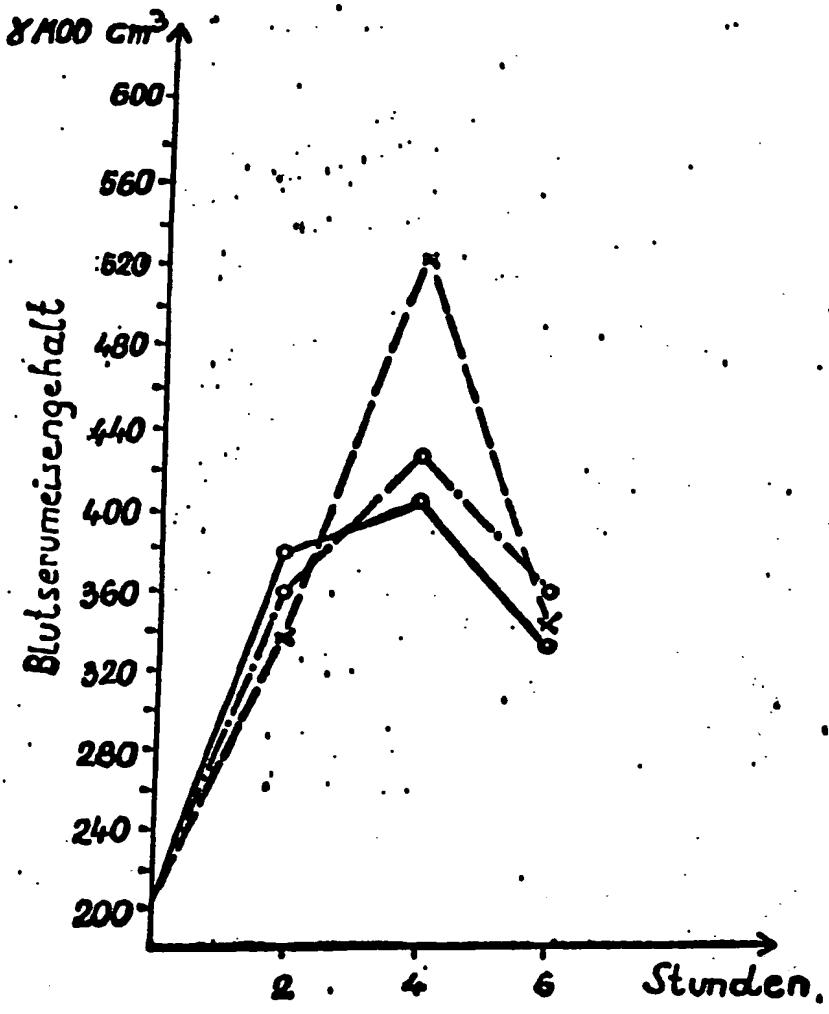
45
- 44 -

Bindemittel zugegeben. Die Mischung wurde erneut homogenisiert und dann unter sehr hohem Druck (10 t/cm^2) zu Tabletten mit Gewichten von je 0,5 g gepreßt. Auf die Wirkung des hohen Druckes hin setzte eine Reaktion in fester Phase ein und es bildete sich der gewünschte betreffende Metallkomplex von Decagalakturonsäure, nämlich Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-decagalakturonat.

Patentansprüche

909828/0099

Blutserumeisengehalt bei mit einem Eisenmangel behafteten Tieren



— Anorganische Sulfatmischung
— · — Metallhumate
— · · — Erfundungsgemäßer Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I
909828/0099

Fig. 1

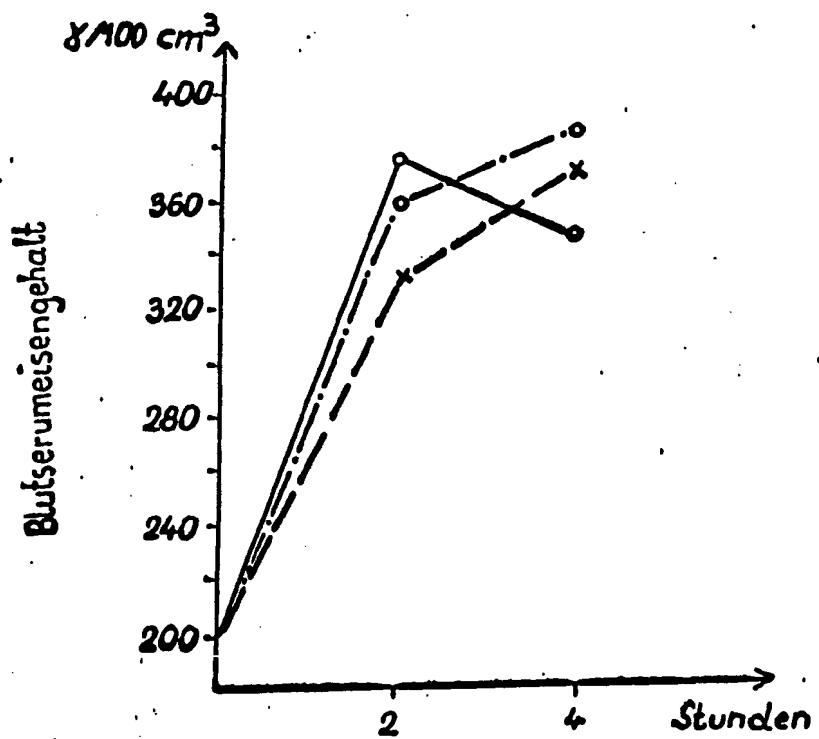
STEPHAN B. BESZEDES 808 DACHAU bei MÜNCHEN
PATENTANMELDUNG
AM HEIDEWEG 2
TELEPHON: DACHAU 4371

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA KÖZPONTI KEMIAI
KUTATÓ INTEZETE
P 1 077
Patentanmeldung

ORIGINAL INSPECTED

- 46 -

Blutserumeisengehalt bei normalen Tieren



— Anorganische Sulfatmischung
 - - - Metallhumate
 - - - Erfundungsgemäßer
 Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer
 Polygalakturonsäure der Formel I

Fig. 2

STEPHAN & BESZÉDES 808 DACHAU bei MÜNCHEN 909828/0099
 PATENTANMELDUNG
 AM HEIDEWEG 2
 TELEPHON: DACHAU 4871

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA KÖZPONTI KÉMIAI
 KUTATÓ INTEZETE
 Patentanmeldung P. 1. 077

ORIGINAL INSPECTED

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)